



TITLE:

# 前立腺肥大症のGestonorone Caproate(SH-582,Depostat)による治療について - 臨床成績と下垂体-性腺内分泌能におよぼす影響 -

AUTHOR(S):

吉田, 修; 岡田, 謙一郎; 岡田, 裕作; 大石, 賢二; 中川, 清秀; 福山, 拓夫; 上山, 秀麿; 伊東, 三喜雄; 伊藤, 坦

---

CITATION:

吉田, 修 ...[et al]. 前立腺肥大症のGestonorone Caproate(SH-582,Depostat)による治療について - 臨床成績と下垂体-性腺内分泌能におよぼす影響 -. 泌尿器科紀要 1982, 28(10): 1301-1313

ISSUE DATE:

1982-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/123254>

RIGHT:

# 前立腺肥大症の Gestonorone Caproate (SH 582, Depostat) による治療について

——臨床成績と下垂体-性腺内分泌機能におよぼす影響——

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉田 修・岡田謙一郎・岡田 裕作・大石 賢二

国立京都病院泌尿器科 (部長: 中川清秀博士)

中 川 清 秀・福 山 拓 夫

京都市立病院泌尿器科 (部長: 上山秀磨博士)

上山 秀磨・伊東三喜雄\*・伊藤 担

## STUDIES ON TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY WITH GESTONORONE CAPROATE (SH-582, DEPOSTAT)

### EVALUATION OF CLINICAL RESULTS AND THE EFFECTS ON THE PITUITARY-GONADAL AXIS

Osamu YOSHIDA, Kenichiro OKADA, YUSAKU OKADA and Kenji OISHI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

*(Director: Prof. O. Yoshida)*

Kiyohide NAKAGAWA and Takuo FUKUYAMA

*From the Department of Urology, Kyoto National Hospital*

*(Chief: K. Nakagawa, M.D.)*

Hidemaro UYAMA, Mikio ITO and Hitoshi ITO

*From the Department of Urology, Kyoto City Hospital*

*(Chief: H. Ueyama, M.D.)*

The effect of gestonorone caproate (GC) on the pituitary-gonadal axis was studied in 14 patients with benign prostatic hypertrophy (BPH). The drug was injected once a week for 12 weeks at the dosage of 200 mg, and after that once every 2 weeks for 12 weeks at the same dosage. LH-RH loading tests were done before therapy, every 6 weeks from the start of therapy and 12 to 20 weeks after cessation of therapy. The clinical response to BPH was also evaluated by routine urological examinations. Gonadotropin (Gn), testosterone (T) and dihydrotestosterone (DHT) were measured at every LH-RH test.

T and DHT were markedly depressed around week 6, then gradually elevated despite the continued administration of GC. These values returned to the pretreatment level by 20 weeks after therapy. As Gn release was inhibited by LH-RH administration, GC may play a role in lowering the T and DHT levels. The clinical effect on BPH was first noticed at week 4~6, and lasted at least for 12 to 20 weeks after cessation of the treatment. The mechanism of the effects seemed to be due to the depressed T level, though the possibility of a direct anti-androgenic action of this drug as has

\*: 現開業

been suggested from the animal experiments can not be excluded.

**Key words:** Depostat, BPH, Pituitary-gonadalaxis, LH-loading test

## はじめに

老人性疾患の1つである前立腺肥大症は、近年、平均寿命の延長、生活環境の洋式化に伴い増加傾向が認められている。本症に対する治療は手術療法が主体をなしており、経尿道的手術の発達、輸液などを含めた術後ケアの向上により、今日ではより安全に広くおこなわれるようになってきた。しかし、高齢者が多く、poor riskのため手術が施行できない症例あるいは手術の適応にいたらないstage I症例でかつ排尿障害をきたしているものに対して、保存療法とくに薬物療法が必要とされる。

前立腺肥大症に対する黄体ホルモン療法が1965年Gellerら<sup>1)</sup>によって報告されて以来、gestonorone caproate (SH 582, Depostat, 以下GCと略す)による臨床試験が1970年からわが国において広く施行され優れた治療成績がすでに多数報告されている<sup>2,3)</sup>。さらに、最近われわれは本剤の前立腺肥大症に対する臨床効果を対照薬Paraprost®と比較した多施設二重盲検法により、その有用性を確認している<sup>4)</sup>。

今回本剤の作用機序の検索をかねて下垂体一性腺内分泌機能におよぼす影響について検討し、その結果と臨床成績をもとに前立腺肥大症に対するGCの適切な治療クルの検討をおこなったので報告する。

## 対象ならびに試験方法

### 1. 対象

1980年9月より1981年11月までの間、京都大学泌尿器科、国立京都病院泌尿器科および京都市立病院泌尿器科外来患者中から、通常の泌尿器科学的検査によって前立腺肥大症と診断され、かつほかに排尿に影響をおよぼすと考えられる疾患を合併しない患者のうち、Guyonの分類で主としてstage IおよびIIの未治療患者14例を対象とした(Table 1)。年齢は61歳から79歳であった(平均71歳)。

### 2. 投与方法

gestonorone caproate (GC) 200 mg/2 ml を週1回12週間、続いてGC 200 mg/2 ml を2週に1回12週間(6回)にわたって臀筋内に筋注した。なお、投与第12週までは、尿路感染防止のため短期間抗生剤を服用させた以外は、ホルモン剤はもちろんのことほかの前立腺肥大症治療剤および排尿に影響を与える薬剤の

併用はおこなわなかったが、第13週以降はホルモン剤以外の薬剤の併用を認めた。

### 3. 調査方法

#### 1) 観察期間

初診時より症状の安定をまって試験を開始し、下記の調査項目につき、2週毎あるいは、それぞれ定められた観察時期に24週間にわたって検索し、さらに投与終了後12週間(投与開始36週まで)の観察期間を設けた。

#### 2) 調査項目

##### (1) 臨床症状

自覚症状として排尿状態(排尿開始までの時間、排尿状態と排尿持続時間)および排尿回数を、他覚症状をみるため残尿量、尿流計測および直腸内触診を原則として2週毎に、尿道膀胱造影を6ないし12週毎に観察した。副作用については2週毎に検索し、投与前および投与12, 24, 36週後に一般臨床検査を実施した。

##### (2) 下垂体一性腺内分泌機能検査

GC投与による内分泌系、主として下垂体一性腺内分泌系への影響を観察するために、LH-RH試験および血中testosterone (T), 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT)測定を実施した。LH-RH試験はGC投与前および投与4~6週, 8~12週, 20~25週, 27~45週後の各時点で早期空腹時におこない、LH-RH 0.1 mg 静注前、静注30分後に採血し、LH, FSHとともにT, DHTを測定した。ホルモンの測定はいずれもRIA法によりおこなわれ、ゴナドトロピンは2抗体法、TおよびDHTはデキストラン・チャコール吸着法によった。

### 4. 評価方法

来院時に主治医の診察および問診にて自・他覚症状の項目毎に重症度を評価し、投与6, 12, 18, 24, 30, 36週目に重症度を投与前と比較し、自・他覚症状に分けてそれぞれの改善度を評価し、両者の改善度を、下記評価基準にしたがって全般改善度を判定した。

+++ : 著明改善	++ : 中等度改善
++ : やや改善	— : 不変
× : やや悪化	×× : 悪化

さらに、投与1~12週, 13~24週に分け、副作用、臨床検査値について総合的に安全度(全般安全度)を評価するとともに、全般改善度、全般安全度などあらゆる臨床所見を考慮して合的に有用度を決定し

Table 1. 症 例 一 覧 表

症 例 No.	年 齢	ス テ ィ ン グ	主 訴 併 症	評価時期 評価項目	評価時期																		副作用			
					6 週			12 週			1~12週			18 週			24 週			13~24週				36 週		
					自覚 症状	他覚 症状	全般 改善度	自覚 症状	他覚 症状	全般 改善度	全般 安全度	有 用度	自覚 症状	他覚 症状	全般 改善度	自覚 症状	他覚 症状	全般 改善度	全般 安全度	有 用度	自覚 症状	他覚 症状		全般 改善度		
1	61	I	頻尿, 残尿感 排尿困難	なし	—	—	—	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	+	++	+	—	+	性欲減退(6~24週) 皮膚掻痒(20~24週)			
2	70	II	排尿困難	なし	+	+	+	++	++	++	—	++	++	++	++	++	++	—	++	+	++	++				
3	70	II	排尿困難 頻尿	糖尿病 (軽症)	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	++	+	++	脱力感(10~12週)			
4	79	II	排尿困難	なし	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	+	—	—					
5	75	II	排泄困難	なし	—	—	—	++	—	++	—	++	++	—	++	++	+	++	—	++	++	++				
6	67	II	排尿困難	なし	++	—	+	++	—	+	—	+	++	—	+	++	+	++	—	++	++	+	++			
7	65	II	排尿困難 頻尿	なし	+	—	—	+	—	+	—	+	++	—	++	++	—	++	—	++	++	—	++			
8	76	I	排尿困難	なし	+	—	+	+	++	++	+	++	++	+	++	+	—	+	+	+	+	+	性欲減退(8~20週)			
9	68	II	排尿困難 頻尿	右腎盂腫 瘍術後	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	—	—	性欲減退(2~20週)			
10	71	II	排尿困難 頻尿	なし	+	—	—	+	—	+	—	+	+	—	+	++	—	++	—	++	++	—	++			
11	72	III	頻尿	膀胱炎	—	—	—	++	—	+	—	+	++	—	+	++	—	+	—	+	++	—	+			
12	71	III	尿閉	なし		—	—		—	—	—	—		—	—		+	+	—	+		+	+			
13	71	II	排尿困難	なし	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—			
14	72	II~III	排尿困難 頻尿	なし	++	+	+	++	+	++	+	+	++	+	++	++	—	+	—	++	++	—	+			

Table 2. 自・他覚症状の改善度および全般改善度

( ) 内%

項目	改善度	観察時期				
		6 週	12週	18週	24週	36週
自覚症状	著明改善	1 (8)	3 (23)	5 (38)	4 (31)	2 (15)
	中等度改善	1 (8)	3 (23)	3 (23)	4 (31)	5 (38)
	やや改善	7 (54)	7 (54)	5 (38)	5 (38)	6 (46)
	不変	4 (31)				
	計	13	13	13	13	13
他覚症状	著明改善					
	中等度改善		3 (21)	2 (14)	2 (14)	1 (8)
	やや改善	3 (21)	4 (29)	5 (36)	4 (29)	4 (31)
	不変	11 (79)	7 (50)	7 (50)	8 (57)	8 (61)
	計	14	14	14	14	13
全般改善度	著明改善		1 (7)	2 (14)	2 (12)	
	中等度改善		4 (29)	4 (29)	4 (29)	6 (43)
	やや改善	5 (36)	7 (50)	6 (43)	7 (50)	5 (36)
	不変	9 (64)	2 (14)	2 (12)	1 (7)	3 (21)
	計	14	14	14	14	14

た。

## 試験成績

## 1. 臨床試験成績

## 1) 自・他覚症状の改善度および全般改善度 (Table 2, Fig. 1)

自覚症状の改善率は、投与6週後で70%であり、12週以後は全例に改善を認めた。他覚症状の改善率は投与6週後で20%、12週以後は40~50%であり、24、36週後で改善率のやや低下を認めたが、統計学的に有意ではなかった (Tukey の多重比較)。いっぽう、全般改善度では投与12週以後80~90%の改善率を認め、他覚症状の改善率同様、36週後に改善率のやや低下をみたが、有意ではなかった (Tukey の多重比較)。

## 2) 全般安全度および有用度

全般安全度および有用度を Table 3, 4 に示したが、有用性なしと判定された症例は全投与期間を通じて1例のみであり、ほかはすべて何らかの程度で有用性を認めた。

## 3) 副作用および臨床検査成績

GC 投与中認められた副作用は、性欲減退3例、皮

膚瘙癢、脱力感および顔面浮腫各1例であり、いずれの副作用も軽度一過性で、投与を中止したものはみられず、性欲減退は投与終了後漸次回復した (Table 1)。

一般臨床検査では末梢血一般検査のほか、GOT、GPT、総ビリルビン値、血清総蛋白、総コレステロール、BUN およびクレアチニンを投与前、投与4~16週、24~26週および36週後に測定した。GC 投与後に赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の赤血球3因子系に軽度低下傾向がみられたが、投与終了後には回復傾向が認められた。これらの検査成績を含めて、GC 投与により临床上とくに問題となるような異常所見はみられなかった。

## 2. 下垂体-性腺内分泌機能におよぼす影響

## 1) LH-RH 試験

GC 投与前においては LH-RH 負荷により、基礎値に対して LH は  $6.8 \pm 0.9$  倍 (平均値  $\pm$  S.E., 以下同じ) の増加率を示し、LH-RH に対し良好な反応を示した。GC 投与後の LH の増加率は、GC 投与中は  $2.7 \pm 0.3 \sim 3.6 \pm 0.4$  倍であり、GC 投与により下垂体での LH-RH に対する反応は若干低下することが明らかとなった。しかし、GC 投与中止後には

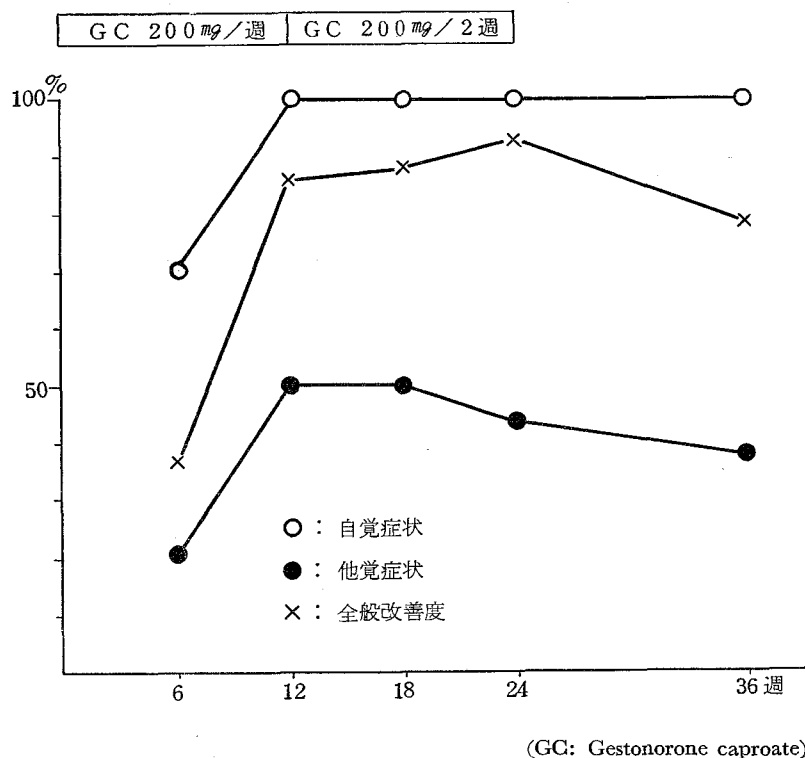


Fig. 1. 自・他覚症状の改善度および全般改善度

Table 3. 全 般 安 全 度

		( )内%	
安全性	観察期間	1～12W	13～24W
副 作 用 な し		9 (64)	11 (79)
軽 度 副 作 用		5 (36)	3 (21)
中 等 度 副 作 用			
高 度 副 作 用			
計		14	14

6.1±1.6倍と投与前レベルまで上昇し、予備能の回復を認めた (Table 5, Fig. 2).

さらに、GC 投与前後で LH, FSH 基礎値を比較すると、少なくとも投与12週後までは明らかな低下をみたが、投与20～25週後および投与終了後では投与前値ないしそれ以上の値を示した (Table 5, Fig. 3, 4).

## 2) 血中 T, DHT 値

血中 T, DHT 値は GC 投与によって抑制がみら

れ、投与4～6週後で nadir となり、以後徐々に回復傾向が認められるが、投与前に比べて有意に低下している。しかし、投与終了後には両者とも投与前値への回復がみられた (Table 5, Fig. 5, 6). 血中 T, DHT 値の投与前値に対する変化率を経時的にプロットすると Fig. 7 のごとくで、これより両者の回帰式を求めた。T は2次回帰、DHT は1次回帰を示し、Tは投与後ほぼ36週後 (投与終了12週後) に投与前値

Table 4. 有 用 度

有用度	観察期間	( )内%	
		1 ~ 12 W	13 ~ 24 W
極 め て 有 用		1 ( 7 )	2 (14)
中 等 度 有 用		3 (21)	5 (36)
や や 有 用		8 (57)	6 (43)
有 用 性 な し		2 (14)	1 ( 7 )
や や 有 害			
有 害			
計		14	14

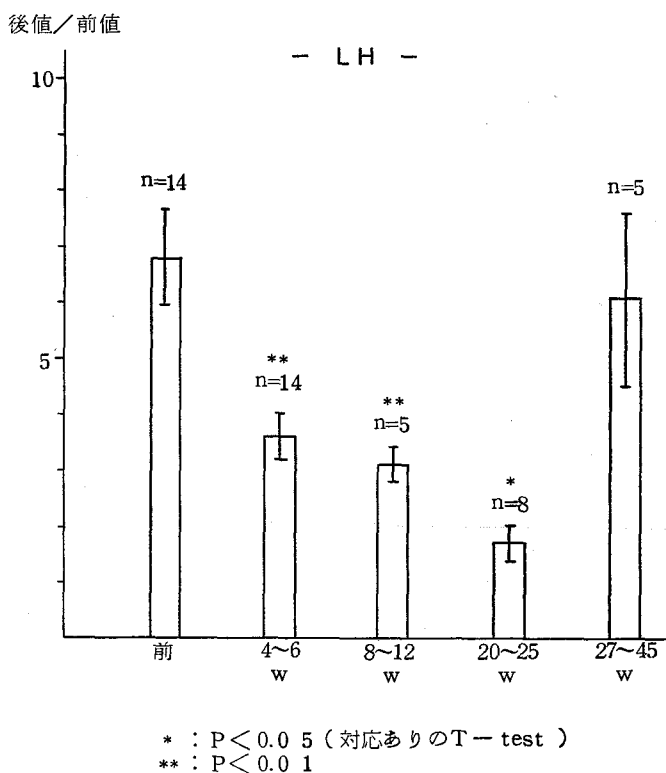


Fig. 2. LH-RH に対する反応率 (平均値±S.E.)

にまで回復することが推定され、DHTはTにやや遅れはば46週後(投与終了22週後)と推定された。

いっぽう、GC投与前後における血中レベル内でT→DHT変換率( $DHT/T + DHT \times 100$ )をみると、GC投与4~6週後ではあきらかな上昇を認めたが、それ以後は投与前値との間に差はみられなかった(Table 5, Fig. 8)。

## 考 察

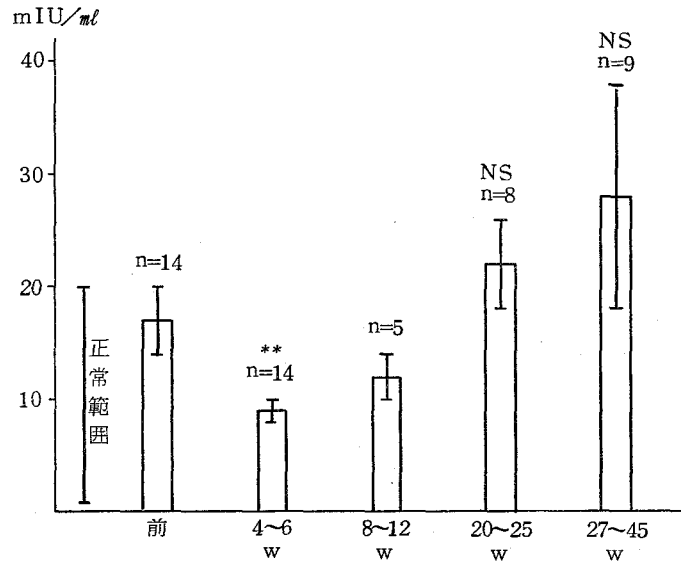
gestonorone caproate (GC, Depostat®) の前立腺肥大症(BPH)に対する治療成績の報告はすでにおびただしい数にのぼるが、GC投与によってもたらされる内分泌環境の変動や、本剤の作用機序に関する内分泌考察がおこなわれた報告は意外と少ない。

われわれはすでに Paraprost® を対照薬剤とする二

Table 5. GC投与前後, LH・RH負荷前後の血中LH値および負荷前の血中FSH, T, DHT値(平均値±S.E.)

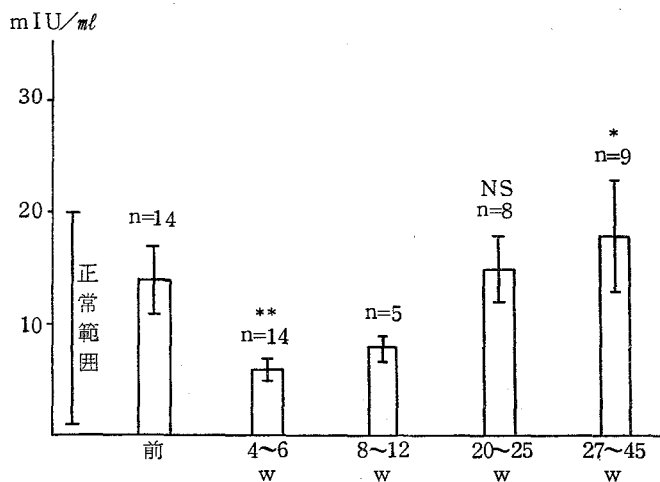
検査項目 \ 検査時期		投 与 前	投与4～6週後	投与8～12週後	投与20～25週後	投与27～45週後
LH (mIU/ml)	LH・RH負荷前	16.7 ± 2.8 (n=14)	8.8 ±1.0 (n=14)	12.0 ±2.0 (n=5)	21.6±4.0 (n=8)	27.9 ±10.2 (n=9)
	LH・RH負荷後	97.7 ±13.2 (n=14)	28.7 ±3.4 (n=14)	36.5 ±6.2 (n=5)	51.8±7.8 (n=8)	93.6 ±37.5 (n=5)
	反 応 率	6.8 ± 0.9 (n=14)	3.6 ±0.4 (n=14)	3.1 ±0.3 (n=5)	2.7±0.3 (n=8)	6.1 ± 1.6 (n=5)
FSH	(mIU/ml)	14.3 ± 3.1 (n=14)	5.7 ±0.7 (n=14)	7.8 ±0.8 (n=5)	14.8±3.0 (n=8)	17.6 ± 4.6 (n=9)
Testosterone	(ng/ml)	5.3 ± 0.4 (n=14)	0.6 ±0.1 (n=14)	1.5 ±0.5 (n=5)	2.5±0.3 (n=8)	5.1 ± 0.6 (n=9)
Dihydrotestosterone	(ng/ml)	0.70±0.06 (n=14)	0.17±0.02 (n=14)	0.21±0.06 (n=5)	0.43±0.05 (n=8)	0.62±0.07 (n=9)
DHT/T+DHT	×100	12.1 ± 1.0 (n=14)	23.8 ±2.3 (n=14)	15.6 ±3.9 (n=5)	15.4±2.0 (n=8)	11.6 ± 1.2 (n=9)





\*\* :  $P < 0.01$  (Wilcoxon の 1 標本検定)

Fig. 3. 血中 LH 値 (平均値  $\pm$  S.E.)



\* :  $P < 0.05$  (Wilcoxon の 1 標本検定)

\*\* :  $P < 0.01$

Fig. 4. 血中 FSH 値 (平均値  $\pm$  S.E.)

重盲検試験によって、本剤の BPH 治療薬としての有用性を確認したが、作用機序の解明を含めた内分泌動態の検討や、これをもとにしたより至適な投与法の設定が今後の課題であった。

BPH の真の発症因子として内分泌学的因子がどのように関与しているか詳細に解明することはまだ困難であるが、性腺ホルモンとくに androgen が腺腫の形成と増殖に不可欠の役割を果していることは臨床的にも従来より類推されていた。

近年、androgen の作用機序と代謝過程が解明され、ヒト前立腺肥大組織では testosterone (T) から  $5\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) への変換が正常前立腺より盛んであり<sup>5-8)</sup>、ことに肥大結節が初めに起こるとされる傍尿道腺ではかの部位に比べて 2~3 倍高いこと<sup>9)</sup>などの実験結果が明らかにされるに至ったのである。

このような事実を背景として、われわれはかねてより BPH に対する抗アンドロゲン療法に取り組み、

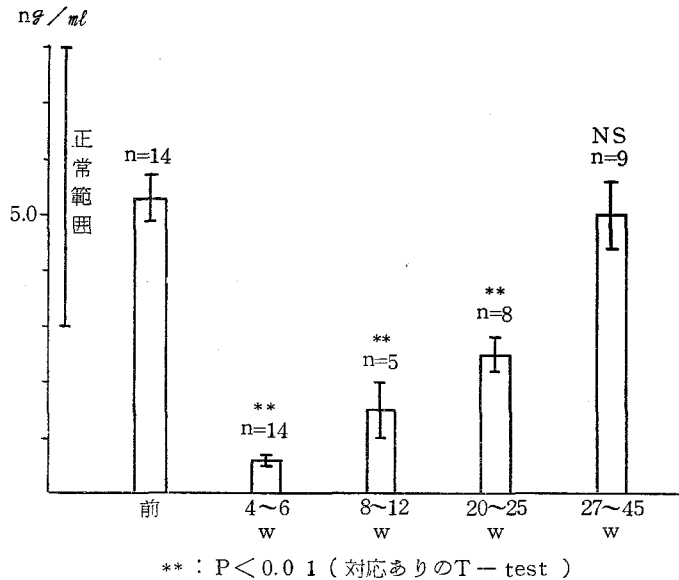


Fig. 5. 血中 testosterone 値 (平均値±S.E.)

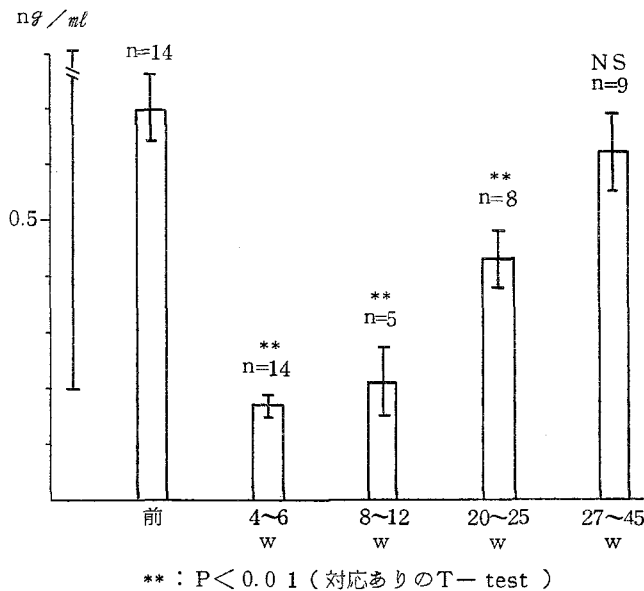


Fig. 6. 血中 dihydrotestosterone 値 (平均値±S.E.)

GC の投与によって自他覚的に有意の改善がえられることをすでに明らかにしたのであるが<sup>4)</sup>、今回は下垂体-性腺内分泌機能に対する GC の影響を検索し、この結果と臨床成績の推移をもとにしてより有効な GC の投与法を検討した。

GC を用いた BPH に対するこれまでの膨大な臨床試験成績をもとに、GC 200 mg/週投与前、および自覚的な効果発現のみられる 4~6 週後、自・他覚症状

の改善がみられる 8~12 週後、さらに GC 200 mg/週 12 週投与後、200 mg/2 週約 6 回投与後（すなわち GC 投与開始後 20~25 週）、さらにこれより 7~20 週後（すなわち投与開始後 27~45 週）の 4 時点で可及的に LH-RH 試験を施行し、血中 LH、FSH とともに T および DHT を測定した。

結果は既述のとおりであるが、この検索でもっとも顕著な所見は、GC 投与後にみられる血中 T および

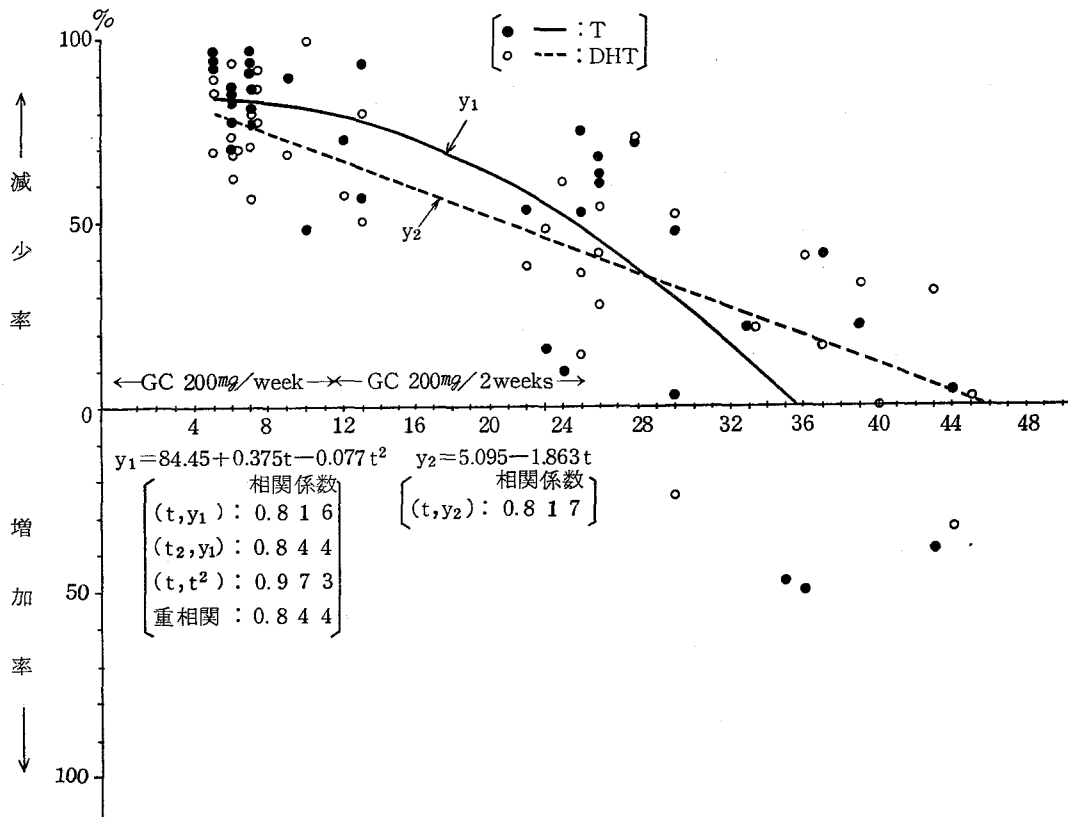
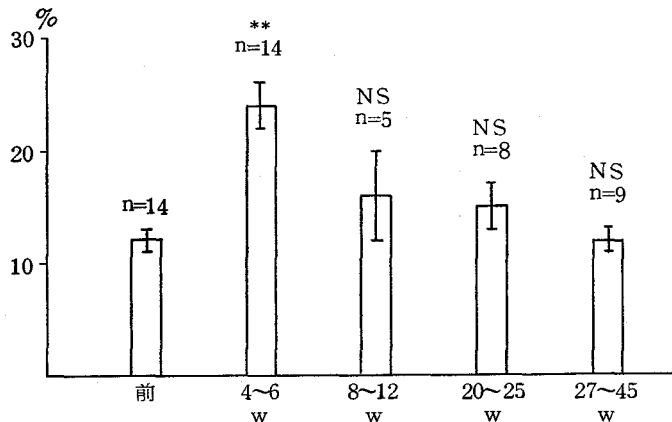


Fig. 7. 血中T, DHT の変化率の経時的变化

\*\* :  $P < 0.01$  (対応ありのT-test)Fig. 8.  $DHT/T + DHT \times 100$  (平均値  $\pm$  S.E.)

DHT の低下である。投与後6~4週には、14例の基礎値は投与前のそれにくらべてTは  $0.6 \pm 0.1$  ng/ml (投与前値  $5.3 \pm 0.4$ )、DHTは  $0.17 \pm 0.02$  ng/ml ( $0.70 \pm 0.06$ )と著明に低下することが明らかとなった ( $P < 0.01$ , Table 5, Fig. 5, 6)。この低値は漸次回復に向

い、12週におけるTは  $1.5 \pm 0.5$  ng/mlとなり、その後2週1回投与に移行した24週後(投与終了時)では  $2.5 \pm 0.3$  ng/mlと、投与前のほぼ1/2のレベルにまで達する。この傾向はDHTについてもまったく同様であり、両者の変動パターンはおおよそつきのごとく

要約される。

1) GC 投与開始後 T (DHT) 値は下降しはじめ、4～6 週までは低下を示す。

2) 同一投与形式 (200 mg/毎週) にもかかわらず、その後徐々に上昇傾向がみられる。しかし、12 週後に 200 mg/2 週となっても上昇傾向は加速されない。

3) 上記のような傾向は見られても、GC 投与期間内は投与前に比べ明らかに低値を示す ( $P < 0.01$ )。しかし、投与終了後遅くとも 20 週までには投与前値に復する (Fig. 7)。

いっぽう gonadotropin についてみると、LH (FSH) の基礎値も GC 投与後下降をはじめ、6 週頃までは投与前に比べて有意の低値を示すが、その後上昇しはじめ、遅くとも投与終了時 24 週には投与前値に復するようである (Table 5, Fig. 3, 4)。4～6 週における LH の低下は、動物実験を用いた松本・林<sup>10)</sup> (1978) によっても報告されているが、その本態が GC のいかなる作用機序にもとづくかはここでは明らかにしえないが、LH-RH 負荷によって LH の上昇率が低下していることから、GC 投与にともなって下垂体前葉レベルで LH-RH に対する反応性の低下が一因であろうと推察された (Table 5, Fig. 2)。しかし、Gn-RH による LH の分泌・放出の促進の程度は、橋本ら<sup>11)</sup> (1973) によると、50～70 歳代の日本人男子では基礎値の平均 4.6 倍とされ、もともと若年者に比べて低いのであり、平均 71 歳の治験例における GC 投与後の反応率の低下 (2.7～3.6 倍) は、さほど著明ではない。またこの低下も 27～45 週には投与前の域に復しており可逆的であることは言うまでもない。

GC 投与時の内分泌学的検索は、ほとんどがラットを対象としたものか *in vitro* 実験であり、ヒトについて直接研究されたものはなほ少ない。しかも報告された成績にはまったく相反するものがあり、いまだ結論しえないのが実情である。これらを要約し GC が抗前立腺作用をおよぼす機序について考察してみるとつぎのごとくである。

#### 1) LH 分泌抑制 → T 低下

GC 投与によって LH および T の低下がもたられることはラットを用いた動物実験でも報告され<sup>10)</sup>、また本研究でも明らかとなった。ただし自験例のような高齢男子 (平均 71 歳) に対し、GC がどのような機序で LH 低下をもたらすかの詳細については推測の域を出ない。また GC 投与を継続した場合に LH および T が徐々に上昇する機序についても、下垂体における反応性の低下であるか、下垂体一性腺系の negative feed back がどのように関与するかは明ら

かでない。

#### 2) 辜丸における androgen 合成阻害

われわれの試験成績からもみられたように LH の低下に比して T (DHT と) の減少はいちじるしく、中枢を介さない辜丸レベルでの直接の阻害作用も示唆される。事実、Hahn および協同研究者<sup>12,13)</sup> (1968, 1970) は、垂剔ラットを用いた実験で、hCG 単独では前立腺重量は減少しないが、hCG+GC では有意に縮小することから gonadotropin (Gn) を介さない辜丸レベル、ないしは前立腺での直接作用を示唆する結果を得ている。また GC と類似の範疇にある cyproterone acetate (Androcur®, シューリング社製) では、ステロイド合成過程で 17, 20-desmolase 活性を抑制することによって androgen 値が低下すると報告<sup>14)</sup>もみられており、GC による testosterone 合成に関与するある酵素阻害の可能性も検索される必要がある。さらに Leydig 細胞における LH の作用に果していかなる作用をおよぼすかも明らかでない。

#### 3) 前立腺における作用

ヒト前立腺組織において、GC が直接の抗アンドロゲン作用を持つか否かは興味のあるところで、本剤を用いて動物実験が重ねられてきたがいまだ定説は得られていない。前述のごとく Hahn らは垂剔ラットを用いた実験で、局所での直接作用を示唆する結果を得たが、松本・林は去勢ラットで GC は T の作用を抑制しないと報告している。両ホルモン剤の投与量、投与方法、観察期間の相違によって結果が異なるようである。

前立腺レベルでの抗アンドロゲン作用を支持するものとして、GC はヒト前立腺肥大症組織の T 摂取を選択的に阻害する (Orestano ら<sup>15)</sup>, 1977), T → DHT の変換酵素である 5 $\alpha$ -reductase 活性を有意に抑制する (Altwein ら<sup>16)</sup>, 1974) などの *in vitro* 実験での報告もみられる。しかし androgen receptor に対する直接の拮抗作用については賛否両論があり定かでない。

以上 GC の抗前立腺作用機序について考察したが、中枢を介しての T 低下と、おそらくは、前立腺局所での抗アンドロゲン作用との協調によって発揮されると見るのが妥当のようである。

いっぽう、今回 GC 投与をおこなった 14 例の治療成績をみると、従来の臨床成績が示すとうり、自他覚所見の改善は 4～6 週ではじまり、12 週ではピークに達する。そしてこの治療効果は 200 mg 2 週 1 回の投与によっても維持され、投薬を中止しても少なくとも 12 週間は持続することが明らかとなった (Table 1,

Fig. 1). これを前述のホルモン測定結果の見地から推定すると, T (DHT) の nadir の見られる6週以降では, GC 200 mg 週1回でも2週1回でも血中 T 値および臨床効果の推移は差がないと考えてよい. また GC 200 mg/2 週終了後, T (DHT) の回復が20週までにみられるので, 前述のとおり効果持続の最短期間が12週として, 3~6カ月は新たな治療クール追加を必要としないことになる.

現行の GC による BPH の治療は, 200 mg 週1回, 12週連続投与を原則としているが, 以上の理由により, 1週 200 mg 6週間投与後, 200 mg 2週に1回, 3~9回の継続投与を1クールとする治療法もほぼ匹敵する効果をもたらすものと考えられ, 内分泌学的検査を併施しつつ追試の予定である.

### ま と め

1. 14例の前立腺肥大症 (BPH) 患者に対して gestonorone caproate (GC) 200 mg/1~2 週を24週間投与し (200 mg/週×12回, 200 mg/2 週×6回), 投与前および臨床効果のみられるようになる4~6週目, そして8~12週目, 20~25週目, 27~45週目の4時点で LH-RH 試験を含め, LH, FSH, testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT) の測定をおこない, GC の下垂体一性腺内分泌機能への影響を検討した.

2. 上記の各ホルモンは GC 投与後下降したが, ことに4~6週目における LH および T, DHT の下降は著明であった. これらはその後漸次上昇し, gonadotropin (Gn) は12週までにはほぼ正常値に復したが, T および DHT は投与期間中は投与前値にくらべ有意に低下の状態を示した. LH-RH 試験では, GC 投与期間中は LH-RH 負荷に対して Gn の放出は投与前に比べて低く, 反応の低下が示唆されたが, 投与後には投与前値に復した.

3. GC 投与にともなう T, DHT の低下は LH の低下に起因するほか, 動物実験成績および文献の考察から, 睪丸における androgen 生合成を抑制する可能性も示唆された.

4. GC の前立腺肥大症に対する臨床効果は, T (DHT) の低下が作用機序のひとつと考えられるが, 基礎研究成績から前立腺肥大症組織における直接の抗アンドロゲン作用があることは間違いないものと考えられる.

5. 内分泌学的検査と臨床成績の対比から, 現在の1クール GC 200 mg 週1回12週間連続投与に代って, GC 200 mg 6週間投与, 以後 200 mg 2週1回の3~9回投与のクールもほぼ同様の効果が期待でき, T

(DHT) の測定結果から, 必要なら3~6カ月後に新しく治療クールを再開することは妥当であると考えられた.

### 文 献

- 1) Geller J, Bora R, Roberts T, Newman H, Lin A and Silva R: Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate. JAMA 193: 121, 1965
- 2) 泌尿器科紀要, 特集 Gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療. 16巻9号, 1970
- 3) 泌尿器科紀要, 特集 Gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療 (第II集). 20巻11号, 1974
- 4) 吉田 修・岡田謙一郎・久世益二・伊東三喜雄・中川清秀・福田拓夫・高橋陽一・山内民男・山下喬世・伊藤 担・藤田 潤・松尾光雄・高山秀則・大城 清・田中 陽一・加藤 篤二: SH 582 (Gestonorone caproate) の前立腺肥大症に対する臨床効果—二重盲検法による Paraprost との比較検討—Clin Eval 8: 481, 1980
- 5) Farnsworth WE and Brown JR: Metabolism of testosterone by the human prostate. JAMA 183: 436, 1963
- 6) Shimazaki J, Kurihara H, Ito Y and Shida K: Metabolism of testosterone in prostate (2nd report). Separation of  $17\beta$ -ol-dehydrogenase and  $5\alpha$ -reductase. Gunma J Med Sci 14: 326, 1965
- 7) Gloyna RE and Wilson JD: A comparative study of the conversion of testosterone to  $17\beta$ -hydroxy-5- $\alpha$ -androstane-3-one (dihydrotestosterone) by prostate and epididymis. J Clin Endocrinol Metab 29: 970, 1969
- 8) Bruchovsky N and Lieskovsky G: Increased ratio of  $5\alpha$ -reductase :  $3\alpha(\beta)$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities in the hyperplastic human prostate. J Endocrinol 80: 289, 1979
- 9) Siiteri PK and Wilson JD: Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man. J Clin Invest 49: 1737, 1970
- 10) 松本圭史・林 正: Gestonorone caproate の前立腺に対する作用. 薬物療法 11: 377, 1978
- 11) Hashimoto T, Miyai K, Izumi K and Kumahara

- Y: Gonadotropin response to synthetic LH-RH in normal subjects: Correlation between LH and FSH. *J Clin Endocrinol Metab* **37**: 910, 1973
- 12) Hahn JD, Neuman F and Von Berswordt-Wallrabe R: Tierexperimentelle Untersuchungen mit 19-Nor-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron-capronat (G-estonoron capronat) im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Anwendung beim Prostataadenom. *Urologe* **7**: 208, 1968
- 13) Hahn JD: ラット前立腺および精囊におよぼす gestonorone caproate の影響. *泌尿紀要* **16**: 429, 1970
- 14) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. *Campbell's Urology* (4 Ed.), pp 1085, WB Saunders Co., Philadelphia, 1979
- 15) Orestano F, Altwein JE, Knapstein P and Bandhauer K: Mode of action of progesterone, gestonorone capronate (Depostat) and cyproterone acetate (Androcur) on the metabolism of testosterone in human prostatic adenoma. *In vitro* and *in vivo* investigations. *J Steroid Biochem* **6**: 845, 1975
- 16) Altwein JE, Rubin A, Klose K, Knapstein P and Orestano F: Kinetik der 5- $\alpha$ -Reduktase im Prostataadenom in Gegenwart von Oestradiol Diäthylstilböstrol, Progesteron und Gestonoron-Caproat (Depostat). *Urologe A* **13**: 41, 1974  
(1982年6月29日迅速掲載受付)